

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 857

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert, Antoine DUBOIS

Né le 17 Décembre 1932, à MOSTAGANEM (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

**ETUDE CRITIQUE
DE LA PARTICIPATION THYROIDIENNE
DANS LA POLYDYSTROPHIE DE HURLER**

Président de Thèse : Monsieur J. MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Gilbert, Antoine DUBOIS

Né le 17 Décembre 1932 à Mostaganem (Algérie)

--:

Présentée et soutenue publiquement le

--:

ETUDE CRITIQUE DE LA PARTICIPATION THYROIDIENNE

DANS LA POLYDYSTROPHIE DE HURLER

--:

Président de Thèse : Monsieur J. MARIE
(Professeur).

--:

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS.
1959.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel).....	DELMAS (A)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J)
Clinique carcinologique.....	REDON (H)
Clinique cardiologique.....	MOUQUIN (M)
(Beaujon.....)	SICARD (A)
(Cochin.....)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu.....)	
(Saint-Antoine.....)	GOSSET (J)
(Salpêtrière.....)	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique.....	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice.....	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire.....	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire.....	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique.....	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale.....	LAMY (M)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
Cliniques médicales	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDIEUX (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVEAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES.

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS ((Melle P) pr.s.ch. (BUSSER (F) (GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anatomie pathologique	(VOURE (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch.
Anesthésiologie	(POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf.
Bactériologie	BOURLIERE (F) m.conf. (DENOIX (P) (MATHE (G)
Biochimie médicale	DUPERRAT (B)
Biologie médicale	LEDOUX-LEBARD (G)
Carcinologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H) (BILSKI-PASQUIER (G)
Dermato-Syphiligraphie	(DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch.
Electro-radiologie	(MAROIS (M) (RACADOT (J)
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	

MM.

Hydrologie	CORNET-(A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST-(Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
Médecine légale	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophthalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

MM.

Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P)m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE(R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puericulture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L) m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pncumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES-CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (R)
Clinique médicale	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr. s. ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAT (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDEROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
 Bibliothécaires Mme CONTE (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être considé-
 rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

En souvenir de mon Père

A ma Mère,
En témoignage de ma profonde
affection.

A mes Frères,
Avec mes affectueux senti-
ments.

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Julien MARIE,

Professeur de Clinique de Pédiatrie
Sociale à la Faculté de Médecine
de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A mon Maître,

le Docteur RONCHAIL,

Avec toute ma reconnaissance et
ma respectueuse gratitude.

A mes Maîtres

de la Faculté de Médecine et
des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse

ETUDE CRITIQUE DE LA PARTICIPATION THYROIDIENNE
DANS LA POLYDYSTROPHIE DE HURLER

-:-

INTRODUCTION et HISTORIQUE

-:-

Des termes fort différents ont été appliqués à une polydystrophie congénitale dite également gargoylisme ou maladie de Hurler et qui désignent un syndrome complexe d'altérations squelettiques, oculaires associées à des troubles neurologiques et mentaux profonds. Il est curieux de constater que les anomalies osseuses ont été les premières à frapper l'observateur, les troubles métaboliques et endocriniens n'étant connus que récemment.

C'est ce qui explique précisément les appellations proposées qui correspondent aux anomalies les plus apparentes.

La première phase de l'historique de la maladie dite gargoylisme correspond à une période symptomatique, puis viennent des phases au cours desquelles les acquisitions furent d'ordre nosologique, anatomopathologique, enfin pathogénique.

La première observation, d'ailleurs inédite, serait celle faite en 1900 par THOMSEN, médecin écossais. Puis en 1907, BERKHAM décrivit deux cas de scaphocéphalie, se limitant à une description et à un cliché photographique. Dans le second cas, il semble bien s'agir de maladie de Hunter.

Car c'est à HUNTER que nous devons, en 1917 la description vraiment précise de deux cas aujourd'hui considérés comme des formes frustes de la maladie, car il y manquait les opacités cornéennes qui appartiennent au syndrome complet. Deux ans plus tard, en 1919 par conséquent, HURLER apporta deux cas cette fois complets, typiques, sous le terme de "dysostose infantile d'un type particulier", non encore décrit :

- dans le premier cas, un petit garçon de 4 ans et 9 mois était atteint de nanisme disproportionné, adipeux ; une crête osseuse fait saillie sur le crâne. On trouvait en outre un hypertélorisme, des traits grossiers, des sourcils épais, de la débilité mentale, une volumineuse hépatosplénomégalie faisant saillir l'abdomen, une limitation de la mobilité articulaire, enfin des opacités cornéennes avec arc sénile. Ces mêmes symptômes se retrouvaient dans le second cas, concernant un garçon de 23 mois porteur, en outre, de volumineuses hernies inguinales et ombilicales.

Ces observations marquent le début d'une phase nouvelle dans laquelle l'affection est considérée comme une maladie systématisée, et reçoit le nom de polydystrophie de Hurler. Cependant plusieurs cas sont encore publiés sous l'étiquette désignant le symptôme principal du tableau anatomoclinique : acrocéphalie, scaphocéphalie, telle l'observation de JEWSEBURY & SPENCER, de 1921, annoncée comme une acrocéphalie associée à d'autres malformations congénitales, et où tous les éléments du syndrome décrit par HURLER se trouvaient réunis, à l'exception de l'hépatosplénomégalie et de la distension abdominale qu'elle provoquait.

Sous le terme de dystrophie osseuse généralisée congénitale et héréditaire, ou pléonostéose

familiale, LERI décrit en 1922 trois malades, le père et deux enfants, atteints de lésions squelettiques très semblables à celles de la dysostose, avec crâne normal et sans débilité mentale : vraisemblablement, cas frustes de maladie de Morquio.

Un autre cas est rapporté en 1925 par PUTNAM et PELKAN : il s'agissait d'une scapho-céphalie avec malformations du squelette et des autres tissus ; les auteurs ont souligné la similitude de leur cas avec celui de HURLER, sans toutefois pouvoir le classer dans les groupes connus de dystrophies congénitales.

Les enfants atteints de maladie de Hurler offrent des ressemblances avec les hypothyroïdiens, ce qui a suscité une certaine confusion nosologique. En 1925, NONE a vu chez trois soeurs dont deux jumelles univitellines une chondrodystrophie partielle et du myxoœdème ; les figures qui illustrent ce travail sont en faveur d'une polydystrophie de Hurler ; cette même année, THOENES décrit un cas de crétinisme sporadique très voisin, sinon identique, de la polydystrophie. TUTHILL en 1929 publie un compte rendu anatomopathologique de la première observation de HURLER, et concernant les aspects macroscopiques et histologiques du cerveau et du système nerveux, avec des lésions caractéristiques de l'idiotie amaurotique ; mais ces descriptions anatomopathologiques, dues à différents auteurs risquent de dénigrer le syndrome plutôt que de lui conférer une autonomie complète. Il faut attendre 1931 et les travaux de HELMHOLTZ, puis 1933 et les descriptions de BINSWANGER, pour que soit affirmée la qualité d'entité nosologique distincte, et que soit connue l'atteinte oculaire, si importante pour-

Mais on revient en arrière avec les travaux de JANSSEN qui en 1934 publie un cas probable de maladie de Hurler, sous le titre de chondrodystrophie atypique avec troubles de croissance du squelette : la dysostose métabysaire.

Deux cas considérés par MULLER, en 1936, comme du crétinisme sporadique paraissent en réalité des maladies de Hurler. ELLIS et SHELDON en 1936 toujours, publient le premier travail important qui en outre propose le terme de gargoylisme pour désigner le syndrome, l'aspect des enfants atteints rappelant celui des gargouilles de cathédrales. Le terme de gargoylisme a fait fortune dans les pays anglo-saxons. SCHMIDT en 1942 étudie les lésions osseuses, de RUDIER les anomalies biologiques, et l'on arrive à la conclusion selon laquelle la maladie de Hurler et la maladie de Morquio sont des formes de dysostose familiale avec nanisme, l'une avec dépôts phosphatidiques, l'autre sans ces dépôts. WASHINGTON propose alors le nom de lipochondrodystrophie, qui désigne à la fois les anomalies biochimiques et anatomopathologiques. JULIEN MARIE et ses collaborateurs apportent en 1944 un cas de "polydystrophie avec gargoylisme du type Hurler-Ellis".

Chez le petit malade de LELONG (1948) une polydystrophie de Hurler se compliquait d'une malformation cardiaque congénitale.

L'année 1949 est importante pour nous, puisque pour la première fois semble-t-il, un auteur, ERNOULD, recherche les arguments d'une pathogénie endocrinienne de la polydystrophie de Hurler, pathogénie partagée en outre avec l'achondroplasie et d'autres dystrophies. Dans

la même ligne de recherches, MONNET en 1951 recherche les symptômes associés au gargoylisme et susceptibles d'évoquer l'hypothyroïdie. Cette même année, les pédiatres Lyonnais, BERNHEIM, M. JEUNE et collaborateurs apportent un cas de gargoylisme du nourrisson avec lésions oculaires atypiques. A cette époque, les examens biochimiques se multiplient, s'affinent, et l'on entreprend des études histochimiques et chimiques des substances thésaurisées ; car la maladie de Hurler est également considérée comme une affection métabolique, le trouble portant, selon BRANTE, sur le métabolisme des amino-hexoses, polysaccharides, etc... Puisque certains polysaccharides, mucoprotéides, acide chondroïtine-sulfurique, interviennent dans le métabolisme du tissu conjonctif osseux, on comprend qu'à un niveau quelconque des troubles métaboliques puissent entraîner les malformations dystrophiques observées.

CAFFEY, en 1952, étudie un cas de gargoylisme sous l'angle radiologique et rappelle les autres termes par lesquels on désigne le syndrome, dysostose multiple, lipochondrodystrophie. BERARDINELLI considère le gargoylisme comme un csyndrome endocrin-métabolique (1953, 1956). TURPIN étudie le gargoylisme sous l'angle de l'hérédité, RADERMECKER en 1954 se consacre à la recherche des altérations électro-encéphalographiques de la maladie de Hurler. LOWENTHAL expose les données biochimiques obtenues par l'étude histochimique du névraxe en cas de gargoylisme. LIESSENS insiste plus particulièrement sur la neurologie, la neuropathologie et le diagnostic différentiel du syndrome. JANSSEUNE, lui, se consacre à la génétique de l'affection, ERNOULD à la pathogénie du syndrome, dont BURTON, toujours en 1954 apporte deux observations personnelles.

KAMMERER et collaborateurs ont apporté un cas incomplet de gargoylisme avec ponction biopsie. Enfin, en 1957 RAFFI et ses collaborateurs apportent deux observations successives.

Ces divers éléments vont nous permettre de faire de la maladie de Hurler une description clinique avec syndrome biologique et étude électro-encéphalographique ; puis, d'en exposer les actuelles théories pathogéniques, pour enfin rechercher les éléments d'une éventuelle participation thyroïdienne, qui, nous le verrons, ne paraît nullement négligeable.

-:-

- II -

RAPPEL CLINIQUE

-:-

a) Observations

Cas I - BURTON.

Une petite fille jusque là normale présente vers l'âge de 6 mois une cyphose dorsale, un enlaidissement progressif, avec, à ce moment déjà, diagnostic de gargoylisme.

A deux ans l'enfant est hospitalisée pour gibbosité dorso-lombaire, rhinopharyngite chronique, troubles caractériels. A ce moment poids et taille sont légèrement inférieurs à la normale, 11 Kg 400 et 85 cm, la tête est volumineuse, avec élargissement transversal des temporaux, traits grossiers, avec infiltration du tégument, exophtalmie, épicanthus, oreilles grandes, nez court, épaté, déprimé à la racine, lèvres épaisses, bouche grande, langue scrotale, palais en ogive, cou court, thorax globuleux, sourcils épais rejoints alors que les cheveux sont clairsemés. Le coeur est normal, l'abdomen saillie par hépatomégalie importante et splénomégalie. Les mouvements articulaires des membres sont limités ; la musculature est réduite, les téguments sont infiltrés, les ongles sont en verre de montre ; au niveau des yeux enfin, opacification au niveau de la cornée . L'examen radiologique du squelette objective diverses anomalies avec épaissement des os, cavités osseuses peu profondes. On trouve enfin un retard important du compor-

tement et du langage. Dans les années qui suivent, le développement statural et pondéral est lent, l'âge mental ne s'est pas modifié, les signes articulaires et tégumentaires se sont accentués, de même que les opacités cornéennes. On note encore une rhinorrhée purulente chronique. Le tracé électroencéphalographique est à peu près normal sauf quelques ralentissements.

Cas II - BURTON.

Un petit garçon pesant 3 Kg 250 à la naissance, se développe d'abord normalement ; à deux ans il semble avoir une hypoacousie à la suite d'une otite, et le retard du langage est important. Il a séjourné dans un Institut à partir de l'âge de 7 ans et a succombé à un oedème aigu du poumon à 9 ans $\frac{1}{2}$. Pendant cette hospitalisation, l'examen du système nerveux a paru normal, les réflexes sont conservés ; mais l'aspect est typique, avec traits grossiers, cheveux hirsutes, gros sourcils, saillie des temporaux, épaississement des rebords orbitaires. On trouve également une hépatosplénomégalie le système cardiovasculaire est normal. La mobilité articulaire est très réduite. Le psychisme est très déficient. L'électro-encéphalogramme donne une dysrythmie lente sur un fond de rythme alpha dominant, sans signe de comitialité ni de latéralisation. Le fond d'oeil est normal, mais il existe une opacité diffuse intéressant toutes les couches et toute l'étendue de la cornée.

Ce cas réalise les opacités cornéennes à leur maximum, donnant un regard laiteux, prenant un aspect laiteux, d'intensité homogène et de gravité égale pour les deux yeux. Il existe généralement une baisse de l'acuité visuelle, dont le déficit mental empêche le plus souvent de mesurer l'importance. Ces signes oculaires ont

une grande valeur pathognomonique et permettent de diagnostiquer le gargoylisme. Lorsqu'ils sont atténués, ce n'est qu'à la lampe à fente que l'on constate l'existence de dépôts blancs, en points microscopiques.

Cas de WIEDEMANN.

La maladie a débuté chez une petite fille à l'âge de quatre ans ; à onze ans, une dysostose généralisée s'était installée avec nanisme disproportionné, mais sans autres signes particuliers. Aussi avait-on porté le diagnostic de maladie de Morquio ; après un premier examen oculaire négatif, on trouva, quelques semaines plus tard, une très fine opacité centrale de la cornée des deux côtés, ce qui rectifia le diagnostic. Les opacités congénitales de la cornée peuvent facilement être diagnostiquées comme n'appartenant pas au gargoylisme, car elles s'associent à d'autres anomalies oculaires.

Cas de JANSSEUNE.

Une petite fille née à terme et normale a présenté à l'âge de trois mois une respiration stertoreuse, non influencée par une amygdalectomie pratiquée à 10 mois ; il existe depuis l'âge de trois mois une rhinite tenace avec écoulement. Le psychisme a regressé à partir de 3 ou 4 ans. L'aspect typique du gargoylisme se réalise bientôt, avec gros crâne, front bombé, sourcils épais, traits grossiers nez aplati, lèvres épaisses, bouche entr'ouverte, dents espacées et cariées, oreilles grandes et obliques, énorme distension abdominale par une hépatosplénomégalie énorme, limitation articulaire, opacités cornéennes enfin. Le tracé électro-encéphalographique, malgré les difficultés de son enregistrement, est très perturbé :

dysrythmie, lenteur, bouffées survoltées avec pointes ondes atypiques centro-pariétales droites : tracé pathologique avec un maximum d'altérations à droite et une composante comitiale à foyer centro-pariétal droit : donc, gargoylisme précoce, débutant avant l'âge d'un an.

Le cas de LIESSENS,

par contre, est tardif, une petite fille née dans des conditions normales, ne présente d'abord qu'un léger retard de la marche ; puis, à deux ans, on est frappé par un aspect anormal de la tête, des poignets, par la saillie des globes oculaires. A trois ans, le crâne est typique, avec exophtalmie, ensellure nasale et déformation des poignets, puis une lordose progressive. La marche est possible jusqu'à 12 ans, puis l'enfant ne pouvant se lever ni se tenir debout est considérée comme atteinte de rachitisme et traitée par la vitamine D et le calcium. Une certaine amélioration fut interrompue par l'apparition des premières règles. A 14 ans il existe de l'incontinence d'urine, une impotence complète. Le type de "gargouille" est réalisé, avec limitation du jeu articulaire, cornées laiteuses, régression intellectuelle, et sur les clichés, les lésions osseuses caractéristiques, anomalies morphologiques et décalcification.

Cas de MONNET.

Dans ce cas l'aspect hideux typique s'associait à une idiotie profonde, et à des malformations vertébrales. Manquaient l'hépatosplénomégalie et les opacités des cornées ; du point de vue oculaire il n'existait qu'un certain degré d'atrophie optique. Par ailleurs, un net retard d'apparition des points d'ossification, associé à quelques altérations épiphysaires, pourrait évoquer une déficience thyroïdienne concomitante.

Cas de BERNHEIM et JEUNE :

Chez un nourrisson de neuf mois, on porte le diagnostic de polydystrophie de Hurler-El-lis. Outre les signes essentiels caractérisant l'affection, il existait des lésions oculaires particulières ; cataracte bilatérale, décollement rétinien, sans opacité cornéenne ; cet aspect n'est pas celui que l'on signale habituellement dans le gargoylisme , et paraît selon BERNHEIM constituer un signe supplémentaire à ajouter à la liste des dystrophies constitutives du syndrome.

Cas de CAFFEY.

Chez deux nouveau-nés, on trouve une évolution aboutissant à une maladie de Hunter-Hurler caractérisée : déformation de la tête, du cou, du thorax, limitation de l'amplitude du mouvement des membres, retard mental, hépatosplénomégalie, opacités de la cornée, lésions du squelette, les membres inférieurs étant épargnés, hypertrophie de la diaphyse des os longs aux dépens de l'os médullaire, déformation des métacarpiens en forme de banane.

Cas de RAFFI.

Chez un petit garçon de six ans, le syndrome est caractéristique, avec habitus spécial , hydrocéphalie fixée, lésions osseuses avec vertèbre typique de Hurler, hépatosplénomégalie, arriération mentale, modérée, mais pas d'opacification de la cornée. La ponction-biopsie hépatique confirme le diagnostic en révélant une stéatose diffuse.

Cas II de RAFFI.

Chez une petite fille de 7 ans, on trouve

une morphologie et un tableau radiologique typique de gargoylisme. Deux éléments sont ici à retenir :

- la ponction-biopsie du foie montre une stéatose diffuse, des images de cirrhose insulaire avec ébauche de certains points de réticulo-fibrose ;

- l'encéphalographie gazeuse met en évidence une hydrocéphalie tétraventriculaire.

Cas de KAMMERER.

Il concerne une forme incomplète de gargoylisme, dans laquelle la ponction-biopsie du foie a eu un gros intérêt diagnostique.

Une petite fille de 8 ans présente depuis la naissance un comportement anormal, elle n'a jamais parlé, n'a marché qu'à 2 ans, est agressive, sauvage, incontinente pour les urines et les selles. La morphologie est typique, il existe en outre une grande instabilité motrice. La station debout se fait membres semi-fléchis, et l'enfant recherche immédiatement un point d'appui. L'examen du squelette montre un blocage huméral et coxo-fémoral partiel, une torsion en supination exagérée des diaphyses radio-cubitales, les membres inférieurs sont grêles et il existe un genu valgus bilatéral. Certains os du crâne sont épaissis et denses, il n'y a pas de pneumatisation mastoïdienne ; les vertèbres sont anormalement denses. L'électroencéphalogramme montre l'absence totale d'activité physiologique, remplacée par des ondes θ et δ continues et symétriques. L'encéphalographie gazeuse lombaire montre des ventriculaires cérébraux légèrement dilatés, symétriques et réguliers. La seule anomalie oculaire est la persistance de

quelques fibres de myéline autour de la papille gauche.

Quant à l'étude du comportement mental, il aboutit au diagnostic d'idiotie avec sensibilité fruste, activité cyclique ; l'enfant est plus avancée dans le maniement des objets que dans le contact social ; elle est restée au stade oral, instinctif, sans vie sociale. Les troubles somatiques sont importants, altérations osseuses du crâne, hépato-splénomégalie, hirsutisme, hernie ombilicale, ataxie, idiotie, font porter le diagnostic de maladie de Hurler.

La forme en est incomplète, puisque l'opacité cornéenne manque.

° °

b) Synthèse clinique.

On compte quatre symptômes cardinaux du gargoylisme :

L'arriération mentale,

fréquente puisque retrouvée dans 83 % des cas ; après un début de développement intellectuel et psychomoteur normal, allant jusqu'à l'âge de quelques mois ou de six ans, s'installe une détérioration mentale progressive aboutissant à l'idiotie si l'enfant survit ; car ces petits malades meurent jeunes.

L'arriération mentale est très fréquente, mais elle peut manquer dans des formes authentiques de gargoylisme (trois cas de LINDSLEY & REILLY). KAMMERER dit avoir trouvé 12 cas pu-

bliés avec niveau mental normal, et 13 cas dans lesquels toute indication manquait à ce sujet.

- L'opacité cornéenne,

qui, comme les autres lésions du gargoylisme, sont dues à des dépôts lipidiques que depuis HOGAN et ROCHAT on situe à la base de la membrane de Bowmann. La lésion cornéenne est l'atteinte ophtalmologique de loin la plus fréquente, mais on peut également trouver d'autres anomalies. La buphtalmie est (MONTBRUN) le terme évolutif des lésions oculaires ; on a noté des atrophies optiques, des mégalocornées claires, des oedèmes papillaires, du strabisme convergent, des cataractes. Mais ces formes sont beaucoup plus rares que l'opacité cornéenne, par contre elles peuvent relever de la même pathogénie.

Un fait est certain : la lésion cornéenne n'est pas constante et donc ne saurait être considérée comme pathognomonique de l'affection qui nous occupe : dans les cas publiés on la trouve dans 60 p. cent des cas, et elle est certainement absente dans un tiers des cas, y compris des observations comportant une vérification anatomopathologique post mortem. On a décrit (NJA) une variété de gargoylisme ne frappant que les sujets masculins dont la cornée reste claire. LANGE parle de type E sans opacité cornéenne : celle-ci est donc inconstante, et non exigible pour le diagnostic de gargoylisme ;

- L'hépatosplénomégalie :

elle provient, elle aussi, du dépôt lipoïdique responsable de l'opacité de la cornée. Ce n'est

qu'une localisation d'un trouble métabolique général. Dans les cas publiés on la signale dans 63 p. cent des cas ; dans 17 p. cent des cas on peut en affirmer l'absence ; les deux organes, foie et rate sont toujours simultanément atteints.

La ponction-biopsie du foie a été pratiquée dans un certain nombre de cas et il semble que ce soit là un moyen intéressant de porter ou de confirmer le diagnostic.

Il s'agit d'une stéatose plus ou moins accentuée ; généralement moyenne, avec des espaces portes fibreux et de fines expansions s'infiltrant dans le parenchyme ; peu de glycogène, pas de fer ni de lipofuchsine. Il s'agit donc d'une part d'un processus de surcharge graisseuse, d'autre part d'un processus de dégénérescence graisseuse, sans que la disposition histologique de cette graisse soit spécifique, puisqu'on la retrouve dans les toxi-infections, l'alcoolisme, la tuberculose. La ponction-biopsie du foie apporte donc d'utiles éléments de diagnostic dans les formes frustes, et objective le trouble lipidique beaucoup plus nettement que les dosages biologiques sur le cholestérol et les lipides sériques. Ce sont en particulier les cas de gargoylisme à cornée claire qui vont le plus bénéficier des renseignements diagnostiques fournis par la ponction-biopsie du foie.

c) Examens biologiques :

Ils sont sans grande valeur, et certaines constatations faites sont trop inconstantes pour être de grande valeur diagnostique ; anémie, élévation du taux de cholestérol sérique, parfois lipidémie élevée.

°°°

d) Electro-encéphalogramme :

Les signes neurologiques apparaissent tardivement, et leur polymorphisme leur enlève toute signification : convulsions épileptiques, signes vestibulaires, surtout oculaires, atteintes motrices, allant du signe de Babinski à la quadriplégie, troubles de la marche, incontinences sphinctériennes acquises.

L'enregistrement électro-encéphalographique a été pratiqué dans un certain nombre de cas de gargoylisme ; étant donné le stockage généralisé de substances surtout lipidiques dans cette thésaurismose, on pouvait s'attendre à ce que l'accumulation de dépôts intra-neuraux entraîne des désordres nerveux et psychiques. Au cours des observations signalées plus haut, nous avons déjà mentionné des tracés dysrythmiques avec un rythme de base perturbé par des bouffées monorythmiques bilatérales survoltées à expression temporelle maximale. LURIE & LEVY ont trouvé un tracé normal, dans le cas de RADERMECKER, il était nettement perturbé. GREEN trouve une dysrythmie importante correspondant selon cet auteur à un dysfonctionnement cérébral diffus. MONBRUN & KAPLAN signalent une altération légère, sans localisation précoce. HERAULT parle

de tracé normal pour l'âge. JERVIS décrit des ondes lentes et une absence d'ondes alpha, des activités lentes et diffuses anormales, ou une dysrythmie diffuse continue à 6 ou 7 c/s de haut voltage. AEGLER parle d'anomalies profondes, diffuses, généralisées, correspondant à un processus diffus, alors qu'une asymétrie est apparue en ventriculographie.

Chez un malade de TURPIN il existait des crises jacksoniennes sensibles de l'hémisphère gauche, avec chute mais sans perte des urines ni morsures. Les tracés ont pris chez les deux enfants observés par TURPIN, un frère de 12 ans et une soeur de 10 ans un aspect linéaire, ondulé à très faible amplitude, avec ondes alpha rares, absence presque complète des ondes thêta, et quelques ondes lentes.

ROHMER n'a vu qu'une dysrythmie généralisée lente et diffuse dans un cas de gargoylisme, et des tracés moins perturbés en cas d'idiotie amaurotique.

Malgré ces profondes anomalies de l'électro-encéphalogramme, on ne trouve généralement, à l'examen neurologique, aucun signe net de déficit ni de latéralisation, mais l'hydrocéphalie est fréquente, rarement, observée intra vitam d'ailleurs. L'encéphalographie gazeuse objective des dilatations ventriculaires bilatérales et globales, parfois unilatérales.

Le développement psychomoteur ne s'en altère pas moins précocement et profondément, depuis un léger degré d'arriération mentale jusqu'à l'idiotie la plus complète. Parfois

le psychisme reste normal, ou même remarquablement brillant.

Les anomalies osseuses enfin intéressent surtout le crâne, les vertèbres et les os longs; mais on ne constate pas d'altérations histologiques, et ces atteintes osseuses ne semblent pas jusqu'ici avoir fait la preuve de leur appartenance au trouble métabolique généralisé.

SCHMIDT cependant aurait trouvé des dépôts lipoïdiques dans les cellules cartilagineuses.

Actuellement tout se passe comme s'il s'agissait d'un défaut de prolifération cartilagineuse au niveau de la jonction ostéochondrale.

Les anomalies sont :

- une augmentation du tour de tête,
un élargissement de la diploé,
une hyperostose de la calotte postérieure du crâne,
une soudure précoce des sutures,
un défaut de pneumatisation mastoïdienne et,
en cas d'hydrocéphalie, un amincissement de l'os ;
- au niveau des vertèbres, il y a irrégularité des contours, une déformation en marteau, par raccourcissement de l'hémi-vertèbre supéro-antérieure ;
- les os longs sont courts et trapus, leur torsion physiologique est exagérée ;
- la forme normale en palette, des côtes est

accentuée en palme, en rame.

°°°

Toutes les variations cliniques paraissent conditionnées par divers degrés de bal-lonisation des cellules nerveuses par le produit de surcharge, les gonflements cellulaires étant généralement diffus, intéressant tout le cortex, les noyaux gris, le cervelet, le tronc cérébral, le bulbe . Le cerveau peut être normal (de LANGE) et c'est donc l'altération fonctionnelle des neurones qui conditionne le tableau clinique et les tracés de l'électro-encéphalogramme.

Ce n'est pas la nature du produit de surcharge qui conditionne les troubles, rencontrés également dans le myxoedème par exemple, qui relève lui d'une infiltration oedémateuse.

Citons enfin la fréquence de l'anomalie de REILLY, augmentation numérique des granulations présentes normalement dans les polynucléaires. Histologiquement enfin, il s'agit d'une thésaurismose, accumulation dans certaines cellules d'une substance mal définie provenant d'un trouble métabolique et gonflant le cytoplasme et parfois le vacuolant.

- III -

LES THEORIES PATHOGENIQUES

-:-

La pathogénie du gargoylisme demeure obscure. Il s'agit certainement d'une affection dite de surcharge, mais les dépôts intra et extra-cellulaires, s'ils traduisent l'existence d'un trouble métabolique, ne permettent pas d'affirmer que ceux-ci sont eux-mêmes, directement, primitivement, responsables des différents symptômes cliniques observés. Car ils peuvent aussi bien n'être que la conséquence et le résultat d'un trouble du fonctionnement cellulaire.

La surcharge des cellules peut s'observer dans tous les tissus, aussi il est difficile d'admettre qu'une même anomalie histologique est susceptible de provoquer des aspects cliniques aussi variés, aussi différents. Il serait plus tentant d'admettre que les dépôts de glucoprotéine sont le reflet d'un trouble métabolique profond de la cellule elle-même. L'aspect histochimique du gargoylisme n'offre avec les autres maladies de surcharge qu'une ressemblance superficielle, car la substance chimique des autres affections ne semble nullement être celle de la maladie de Hurler.

Une anomalie génétique est susceptible de modifier les tissus périphériques, par action directe, ou indirectement par le relais des glandes endocrines ou par le système nerveux.

Système endocrinien et système nerveux pouvant en outre s'influencer réciproquement. Et chacun d'eux est en outre soumis à des facteurs extrinsèques divers.

On arrive donc à admettre :

- ou bien que les tissus périphériques, récepteurs, ont subi des modifications cellulaires ou métaboliques importantes sous l'effet direct d'un facteur extrinsèque ou d'une anomalie génétique ;
- ou bien que c'est par le détour du système endocrinien ou du système nerveux que des lésions sont apparues ;
- ou encore, que l'anomalie génétique, le facteur extrinsèque, incapables de provoquer des lésions durables des organes périphériques, pourraient cependant troubler la sensibilité cellulaire aux incitations nerveuses ou hormonales.

Il en résulterait un tableau identique à celui de la deuxième hypothèse mais au lieu de trouver une lésion au sein des organes nerveux et endocriniens, ceux-ci demeureraient intacts, anatomiquement et fonctionnellement.

Quels sont les facteurs extrinsèques susceptibles d'être invoqués dans la pathogénie du gargoylisme ? Car les infections, intoxications, troubles digestifs, cardiopathies, affections pulmonaires, carences nutritionnelles ou vitaminiques sont exclues ;

Quant aux anomalies génétiques, elles sont certaines. Mais il reste à expliquer les moda-

lités pathogéniques de l'origine génétique de la polydystrophie de Hurler.

Ici, les auteurs répondent par trois hypothèses :

- l'anomalie génétique a eu un effet direct sur le tissu périphérique ; c'est ce qui a lieu pour toutes les embryopathies.
- les anomalies génétiques se doublent de troubles de la réceptivité des tissus périphériques. Les dépôts de surcharge cellulaire et intercellulaire font penser à un trouble métabolique de la cellule, devenue incapable d'éliminer une substance de son métabolisme normal, ou produisant cette substance en excès ; ou encore, une déviation métabolique cellulaire, une absence des tissus aux excitations physiologiques normales de la vie extra-utérine relèveraient de l'anomalie génétique, cette origine génétique valant pour le système osseux, nerveux, viscéral, pour l'épithélium cornéen, sans qu'il y ait véritablement embryopathie intra-utérine ; et ce n'est que lorsque l'enfant se développe qu'elle parviendrait à s'extérioriser.
- Troisième éventualité : l'anomalie génétique agit par le relais du système nerveux ou du système endocrinien. Dans la première hypothèse, les examens histologiques ont montré que les divers éléments cellulaires du névraxe subissait une altération assez diffuse ; mais les anomalies ne se limitent pas au système nerveux, mais s'étendent à de nombreux organes, dans le tissu conjonctif, dans le tissu réticulo-endothélial ; il est donc difficile d'affirmer que les lésions prédominent dans le névraxe.

Nous reviendrons sur cette hypothèse qui englobe également le facteur endocrinien.

Une pathogénie à retenir est celle proposée par ENGEL :

- les lésions osseuses du gargoylisme proviennent d'une malformation congénitale relevant pendant les premiers mois de la vie fœtale, d'une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien qui s'échapperait sous forme de vésicules par le trou de WEDD pour émigrer sous la peau ; suivant les zones de moindre résistance, elles s'arrêteraient dans les culs-de-sac répondant aux futurs membres en y causant des malformations. Mais les anomalies osseuses ne sont pas uniquement localisées à l'extrémité distale des membres, comme c'est le cas dans les malformations congénitales, et l'hypothèse ne rend pas compte des cas tardifs, l'enfant naissant parfaitement normal. Enfin les anomalies viscérales ne sont pas expliquées par cette théorie, parfaitement applicable par contre aux malformations congénitales fixées. Ici, elles sont évolutives.

Parmi les thésaurismoses, le gargoylisme occupe les formes relatives à l'accumulation des lipides phosphatidiques, et auxquelles appartiennent également la maladie de Niemann Pick, l'idiotie amaurotique, l'angio-kératose de Fabry, l'hérédoopathie atactique polynévritique, le gargoylisme enfin le point commun étant le trouble du métabolisme avec dépôt dans l'organisme d'une substance en excès, devenue inutilisable désormais.

Mais nous voudrions insister sur l'intervention éventuelle du facteur thyroïdien dans la pathogénie de la polydystrophie de Hurler.

LA PARTICIPATION THYROÏDIENNE

--

Les premières observations conciliaient sans difficultés le nanisme, les lésions osseuses et l'aspect myxoedémateux des enfants atteints de polydystrophie de Hurler ; mais on demeurait incertain sur l'origine de l'hépatosplénomégalie, l'idiotie, les opacités cornéennes, les troubles cardiocirculatoires et il était difficile de réunir toutes ces manifestations sous une même étiologie.

Parmi les théories pathogéniques émises, l'une retient la participation des glandes endocrines, et en particulier la thyroïde sous forme d'une insuffisance de cette glande, en raison d'une similitude partielle de certains éléments et du gargoylisme et de l'hypothyroïdie. Mais de nombreux symptômes séparent ces deux états anatomopathologiques. De plus, les lésions histologiques de la thyroïde sont rares, enfin la thérapeutique thyroïdienne échoue. Aussi la notion d'une participation de la thyroïde au processus du gargoylisme fut-elle progressivement écartée par HASSLER en 1941 surtout.

Mais, en 1949, ERNOULD revenait sur la possibilité d'un trouble thyroïdien associé à une anomalie hypophysaire. En 1952 HENDERSON

a à nouveau souligné l'importance des lésions endocriniennes dans la maladie de Hurler. Sur 11 cas, les recherches histopathologiques ont montré, dans les cas antérieurement publiés, six fois des anomalies thyroïdiennes variables ; sur 14 cas, 12 présentaient des lésions de l'anté-hypophyse, avec 8 fois une vacuolisation intense, en particulier des cellules chromophobes, et tendance à la pycnose nucléaire.

MONNET, en 1951, décrit un cas de gargoylisme sans lésion cornéenne, sans hépatosplénomégalie, mais avec des signes associés de la série hypothyroïdienne.

Chez le petit malade de MULLER, dont le cas est rapporté en 1951, les signes cliniques et radiologiques sont superposables à ceux du myxoedème congénital, aspect sur lequel ERNOULD en 1954 devait beaucoup insister.

Pourtant, le seul facteur thyroïdien ne suffit pas à expliquer tous les aspects du syndrome de gargoylisme, qui, par ailleurs, se distingue nettement du nanisme hypophysaire, proportionné, harmonieux, sans lésions cornéennes ni hépatosplénomégalie, ni troubles osseux, le retard mental, la surdité y étant exceptionnels. Le syndrome de Hurler se distingue également du nanisme par hypersurr  nalisme.

ERNOULD a récemment recherché les analogies et les différences entre le gargoylisme et la symptomatologie endocrinienne d'autres affections infantiles voisines.

Dans les signes communs à l'acromégalie, à

l'hypothyroïdie et au gargoylisme, nous mentionnerons surtout les symptômes tégumentaires, épaissement du nez, des paupières, de la langue, les traits grossiers, les mains larges, les doigts épaissis. Mais en fait, l'acromégalie est responsable de l'hypertrophie cellulaire, le myxoedème, de l'infiltration des téguments.

Dans le crétinisme, forme extrême de l'hypothyroïdie, nous trouvons, comme dans le gargoylisme, le nanisme, l'arriération mentale, la surdité, que l'on a expliquée par une insuffisance de développement du rocher et de certains osselets, la hernie ombilicale avec protrusion abdominale. Mais dans le crétinisme on ne trouve qu'exceptionnellement une opacité de la cornée.

Il est intéressant toutefois de noter que la ballonisation de la selle turcique a été signalée dans le myxoedème congénital par SCHINZ, ROYER et MEGEVAUD ; pour ERNOULD, il s'agirait, dans le crétinisme comme dans le gargoylisme, d'un trouble de la croissance osseuse de la base du crâne. L'indice de croissance de la base du crâne donne chez le petit malade un diagramme comparable à celui du myxoedème.

L'étude des métabolismes n'apporte rien de précis dans la maladie de Hurler, et à la richesse et la variété clinique s'oppose l'apparente stabilité humorale. Sans doute est-ce là le résultat d'un antagonisme métabolique entre acromégalie, qui comporte un excès d'hormone de croissance et insuffisance thyroïdienne, qui est le fait de l'hypothyroïdie. Lorsque l'hormone somatotrope se trouve en excès dans le sang, il y a augmentation des protéines, des globules rouges, de la

glycémie, voire du métabolisme basal ; dans l'hypothyroïdie, ces divers éléments sont diminués, et il en est de même pour le calcium, alors que pour le phosphore et les phosphatases, il y a augmentation dans l'acromégalie, et taux normaux dans l'insuffisance thyroïdienne.

Les deux affections ne retentissent guère sur le taux du sodium, du potassium et du magnésium, mais agissent de façon synergique sur les lipides et le cholestérol sanguins, qui sont augmentés. Dans le gargoylisme précisément, on a souvent noté une hyperlipidémie et une hypercholestérolémie.

Mais il devient difficile d'admettre que chez un même malade, coexistent l'excès d'hormone de croissance et l'insuffisance thyroïdienne.

Les manifestations osseuses et viscérales du gargoylisme sont comparables à celles de l'association acromégalie-crétinisme.

Il faudrait faire la preuve biochimique de l'absence d'excès d'hormone de croissance, d'insuffisance d'hormone thyroïdienne, ce qui est actuellement encore irréalisable. Pourtant, la comparaison des lésions du gargoylisme et certains résultats expérimentaux seraient en faveur d'une influence thyroïdienne dans la maladie de hurler :

- l'arrêt de la maturation osseuse par l'insuffisance thyroïdienne ;
- l'obtention d'un gargoylisme expérimental osseux chez l'animal thyroïdectomisé recevant un

excès d'hormone de croissance.

La thyroïdectomie entraîne chez l'animal du nanisme, avec ralentissement de l'activité du cartilage de conjugaison et diminution de la croissance : ce retard de maturation des formations osseuses d'origine cartilagineuse (épiphyses, métaphyses, points d'ossification des os courts, maturation osseuse) est également caractéristique du myxoedème congénital chez l'enfant.

Le gargoylisme expérimental chez l'animal thyroïdectomisé, mais surtout l'association en pathologie d'humaine d'acromégalie-hypothyroïdie chez l'adulte, montrent l'importance du facteur thyroïdien : acromégalie avec myxoedème, et métabolisme basal à - 25 % dans le cas d'ERNOULD, observations de ZONDEK, de MAY.

Comment expliquer à la fois un excès d'hormone de croissance et une insuffisance thyroïdienne ? Il n'est pas possible d'admettre que dans le gargoylisme l'hypothyroïdie est primitive, entraînant par réaction une excitation hypophysaire dans le sens de l'acromégalie, car dans cette hypothèse tous les cas de crétinisme hypothyroïdien devraient évoluer vers la polydystrophie de Hurler, ce qui n'est pas : il s'agit donc d'un mécanisme beaucoup plus complexe que la simple réaction hypophysaire.

On peut alors penser que le trouble primitif est hypophysaire, avec excès d'hormone de croissance et insuffisance d'hormone thyroïdienne. Un tel déséquilibre aboutis-

sant à l'insuffisance de sécrétion thyroïdienne existe dans le syndrome de Cushing, dans le syndrome adréno-génital, etc...

On pourrait enfin admettre une viciation hormonale au niveau de l'hypophyse, avec modification de la constitution chimique des hormones hypophysaires, augmentation du pouvoir somatotrope aux dépens de l'hormone thyroïdienne, peut-être par trouble d'origine d'origine d'origine, par anomalie génétique, primitifs.

Enfin, si l'on fait intervenir primitivement l'anomalie génétique, on peut lui attribuer un trouble de la réceptivité des tissus périphériques, qui seraient hypersensibles à l'hormone de croissance et réfractaires à l'hormone thyroïdienne.

Tous ces mécanismes pathogéniques comportant un facteur thyroïdien restent à prouver et ne sont encore que des hypothèses. Cependant pour ERNOULD, que la symptomatologie de la maladie de Hurler relève d'un facteur glandulaire ou d'une anomalie de la réceptivité tissulaire, il semble bien que la perturbation endocrinienne exprimée par l'association excès d'hormone de croissance / insuffisance thyroïdienne intervienne vraisemblablement, primitivement ou secondairement, pour réaliser le tableau du gargoylisme.

En faveur de ce postulat, nous citerons les seuls succès d'une thérapeutique logique, obtenue dans le cas de ERNOULD, l'association extrait thyroïdien / irradiation hypophysaire ayant amélioré l'infiltration, la mobilité articulaire et le comportement psychique, sans toutefois modifier les lésions osseuses.

CONCLUSIONS

-:-

I - La polydystrophie de Hurler, ou gargoylisme, associe une symptomatologie très polymorphe et variée, osseuse, neuro-psychique, tégumentaire, viscérale, oculaire et un syndrome biologique discret et constant. L'affection, congénitale, voire familiale et héréditaire, n'apparaît cependant que tardivement, à la fin de la seconde enfance, parfois.

II - La nature du syndrome pose encore maints problèmes non résolus. Mais l'élément endocrinien, primitif ou secondaire, est certainement important, sinon essentiel. On admet actuellement que le gargoylisme est la résultante d'un syndrome acromégalique d'hypertrophie et de prolifération cellulaire, et d'un syndrome hypothyroïdien d'hypotrophie et de dégénérescence, d'où dysharmonie osseuse très caractéristique.

III - L'étude anatomopathologique et histologique montre qu'il s'agit d'une affection de surcharge, d'une "thésaurismose" portant surtout sur les éléments graisseux.

IV - Faute de précisions sur le mécanisme

pathogénique exact de la maladie, la prévention et le traitement ne disposent d'aucune arme vraiment efficace. Quelques malades ont paru bénéficier du traitement thyroïdien associé à l'irradiation hypophysaire. Mais le pronostic reste sombre, le développement somatique et psychique s'arrête, et l'enfant risque à tout moment d'être emporté par une affection intercurrente, un trouble fonctionnel en particulier cardiovasculaire ou respiratoire.

--:-

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen :

Signé : Léon BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

W. BEARDINELLI

Un nouveau syndrome endocrin-métabolique.

Arq. Brasil. Endocrin. III pages 5-26, 1953

Gargoylisme chez un petit Noir
Presse Méd. LXIV, pages 1757-1758,
24 octobre 1956

M. BERNHEIM, M. JEUNE, H. VIALTEL, ETIENNE

Gargoylisme du nourrisson avec lésions oculaires atypiques

Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, 21 janvier 1951

P. BURTON

Deux observations de gargoylisme
Acta Paed. Belgica VIII pages 180-184, 1954

J. CAFFEY

Gargoylism (Hunter-Hurler disease, dyostosis multiplex, lipochondrodys-trophy)

Am. Journ. Roentgenol. LXVII pages 715-731, mai 1952

H.J. ERNOULD

Considérations sur la pathogénie endocrinienne de la polydystrophie de Hurler, (gargoylisme) de l'achondroplasie et de certaines autres dystrophies

Arch. Franç. Pédiatrie VI pages 239-264, 1949

Considérations sur la pathogénie du gargoylisme

Acta Paed. Belgica VIII pages 232 - 278, 1954

G. HURLER

Ueber einen Typ multipler Abartung vorwiegend am Skelettsystem

Ztschr. Kinderheilk XXIV pages 220-224, 1919

H. JANSSEUNE

Considérations sur la génétique du gargoylisme

Acta Paed. Belgica VIII pages 185-191 1954

Th. KAMMERER, M. MATHIS, A. WACKENHEIM

A propos d'une forme incomplète de gargoylisme. Intérêt diagnostique de la ponction-biopsie

Presse Méd. LXIII pages 1386-1389, 19 octobre 1955

M. LELONG, Mme BOPEL-MAISONNY, R. JOSEPH

Polydystrophie de Hurler associée à une malformation cardiaque congénitale

Arch. franç. Péd. pages 377-379, 1948

P. LIESSENS

Neurologie, neuropathologie et diagnostic différentiel du gargoylisme
Acta Paed. Belgica VIII pages 192 -
231, 1954

A. LOWENTHAL

Critique des données biochimiques connues sur le névraxe du gargoylisme
Acta Paed. Belgica VIII pages 161 -
169, 1954

J. MARIE, Ph. SERINGE, P. MAURICE, Melle NOUFLARD

Polydystrophie avec gargoylisme du type Hurler-Ellis
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, page 240, 2 juin 1944

P. MONNET

Gargoylisme (maladie de Hurler) ; symptômes associés, évocateurs d'hypothyroïdie. Présentation de clichés
Réunion Lyonnaise de Pédiatrie 21 janvier 1951
Pédiatrie pages 584-587, 1951

J. RADERMECKER

Recherche électro-encéphalographique dans le gargoylisme
Acta Paed. Belgica VIII pages 170-179, 1954

A. RAFFI, N. BOINEAU, A. DOMENECH, M.C. COLONNA

Un nouveau cas de gargoylisme chez un enfant de six ans
Soc. Ped. A lger, 23 mars 1957

A. RAFFI, L. SENDRA, G. LEGEAIS, C. JAHIER
Gargoylisme chez une enfant de sept
ans
Soc. Péd. Alger, 19 janvier 1957

R. TURPIN, J. LAFOURCADE
Contribution à l'étude du gargoylisme
Semaine des Hôp. pages 2312 - 2328,
1953

TABLE DES MATIERES

-:-

	<u>Pages</u>
I - Introduction et Historique	17
II - Rappel clinique	23
a) observations	23
b) synthèse clinique	29
c) examens biologiques	32
d) électro-encéphalogramme	32
III - Les théories pathogéniques	36
IV - La participation thyroï- dienne	40
V - Conclusions	46
VI - Bibliographie	48

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

